肺肠菌群及其互作与慢性阻塞性肺疾病发生发展的相关性研究进展

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0539

沈俊希，朱星[*]，陈云志，李文

（贵州中医药大学，贵阳 550025）

【摘要】慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的慢性呼吸系统疾病，对人类健康造成极大威胁。研究发现，COPD 患者与健康人群相比，肺部及肠道菌群组成结构发生及显著改变，即菌群发生失调。随着“肺-肠轴”概念的提出，肺部及肠道菌群在人体内的紧密联系愈发受到科研人员的重视，因此关于肺部、肠道菌群及其相互作用的研究对于阐明 COPD 的发生发展机制有重要的指导作用。文章就健康人群以及 COPD 患者肺部、肠道菌群的组成特点及可能的互作机制，以及现阶段基于肺部、肠道菌群及其互作防治 COPD 研究的最新成果进行综述，以期为 COPD 的发病机制研究及肺部、肠道菌群作为 COPD 早期诊断、预防与治疗提供新思路。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病；肺-肠轴；肺部菌群；肠道菌群；代谢物；综述

Novel Developments on Lung and Gut Microbiota and Their Interaction with the Occurrence and Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

SHEN Junxi, ZHU Xing*, CHEN Yunzhi , LI Wen

Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

*Corresponding author: ZHU Xing, Professor, Doctoral supervisor; E-mail：zhuxing159@gzy.edu.cn

【Abstract】Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common chronic respiratory disease, which poses a great threat to human health. The study found that compared with the healthy population, the composition and structure of lung and gut microbiota in patients with COPD changed significantly, that is, the microbiota was maladjusted. With the proposal of the concept of " lung-gut axis", the close relationship between lung and gut microbiota in human body has attracted more and more attention of researchers. Therefore, the research on lung and gut microbiota and their interaction plays an important guiding role in clarifying the occurrence and development mechanism of COPD. This paper reviews the composition characteristics and possible interaction mechanism of lung and gut microbiota in healthy people and patients with COPD, as well as the latest achievements in the prevention and treatment of COPD based on lung and gut microbiota and their interaction at this stage, in order to provide new ideas for the study of the pathogenesis of COPD and the early diagnosis, prevention and treatment of COPD.

【Key words】Chronic obstructive pulmonary disease; Lung□gut axis; Lung microbiota; Gut microbiota; Metabolites; Review

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease，COPD) 是临床常见的呼吸系统疾病之一。在全球范围内，COPD 的全因死亡率排在慢性呼吸道疾病的首位，每年导致 300 余万人死亡[1-2]。近年来，在中国 40 岁以上人群中 COPD 患病率已上升至 13.7%[3]，2020 年度因 COPD 所致的死亡人数约为 90 万人[4]，如此高的患病率和死亡率对人类健康构成了巨大威胁。已知 COPD 受环境颗粒物污染[5]和遗传易感性[6]等因素影响较大，但并不能全面地解释 COPD 的发病，有关 COPD 病因学内容亟待补充完善，并且该病尚缺乏满意的治疗方案。近年来微生物组学研究工作不断推进，现代医学提出了“肺-肠轴”的概念，共生菌群不仅帮助人体维持正常的生理功能，更在 COPD 等疾病的发生发展过程中发挥重要影响，通过使用中药、微生物制剂、饮食结构调整有助于恢复菌群平衡，直接或间接地减轻呼吸道症状、干预 COPD 病程进展[7]。因此，基于肺肠菌群及互作关系挖掘 COPD 的诊断与治疗靶点是当前研究的重要切入点。本文综述了 COPD 与肺部菌群、肠道菌群特征组成特点及潜在互作机制的最新研究进展，并展望了肺部、肠道菌群作为 COPD 早期诊断及临床治疗的新颖靶标的可行性及未来的研究思路。

1.肺部菌群概述及组成特征

1.1 健康肺部菌群

过去人们认为健康的肺部是无菌状态，但近年来已有研究证实上、下气道及肺实质均存在不同的微生物群落[8]。肺脏与富含微生物的鼻咽腔相连，微生物通过呼吸运动微量吸入和吸入获得，或受到胃食管反流的影响，使得

基金项目:国家自然科学基金项目（No. 81960830）

550025 贵州省贵阳市，贵州中医药大学

*通讯作者：朱星，教授，博士研究生导师；E-mail：zhuxing159@gzy.edu.cn

微生物进入肺泡结构[9]。微生物从口腔至下呼吸道的扩散是健康肺部菌群组成的主要驱动因素，由于口腔内大量分泌唾液，产生的微量气溶胶会通过会厌被吸入，并且口腔和下呼吸道的环境条件足够相似，使健康肺部菌群的组成与口腔微生物的中性分布相一致[10-11]。健康的肺部菌群门水平以厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和变形菌门(*Proteobacteria*)为常见门类，在属水平上，拟杆菌属(*Bacteroides*)、普雷沃菌属(*Prevotella*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)、韦荣氏菌属(*Veillonella*)、链球菌属(*Streptococcus*)、奈瑟菌属(*Neisseria*)、嗜血杆菌属(*Haemophilus*)和梭杆菌属(*Fusobacterium*)等占主导地位[12-13]。

1.2 COPD 患者的肺部菌群

COPD 与健康肺部菌群最丰富的门类均为厚壁菌门和拟杆菌门，但 COPD 变形菌门丰度较健康人群明显上升，属水平上丰度最高的是链球菌属、罗斯氏菌属(*Rothia*)、韦荣氏球菌属、普雷沃菌属和嗜血杆菌属[14-15]；COPD 急性加重期(AECOPD)同样表现出变形菌门的比例上升，加之嗜血杆菌属、莫拉菌属(*Moraxella*)和链球菌的变化将扰动整体微生物群落结构[16]。不可分型流感嗜血杆菌(NTHi)、卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、肺炎链球菌和铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)是 COPD 患者中分离出的常见致病菌种，患者肺功能下降和气道炎症与致病菌负荷的增加有关[17]。肺部菌群的相对丰度及多样性随着 COPD 病程进展而变化。研究发现，随着疾病严重程度增加，变形菌门丰度随之增加以及 α 多样性降低；更具体地说，这种转变包括嗜血杆菌属的显著增加和普雷沃菌属、韦荣氏菌属的减少；相反，乳酸杆菌属数量与恶化频率呈负相关[18]。临床症状频繁加重型患者痰液微生物群落具有 α 多样性降低的特点，其中 γ-变形菌纲(莫拉菌属、嗜血杆菌属)的富集与疾病恶化相关[19]。已知肺部菌群失衡、致病菌的定殖是促进 COPD 进展的重要因素，病程中出现特殊菌群的减少或增加，可能由于益生菌抵消致病菌伤害或致病菌增殖侵害宿主而产生丰度变化。不足之处在于肺部菌群影响 COPD 发生发展的作用机制尚未明晰，且需要更多研究来阐明 COPD 患者肺部菌群组成变化，以寻找 COPD 的肺部关键差异菌群(种)；目前研究成果将 COPD 关键肺部菌群指向嗜血杆菌属、莫拉菌属和链球菌属，这些关键菌群可能作为 COPD 诊断和治疗的潜在靶标。

2.肠道菌群概述及组成特征

2.1 健康肠道菌群

健康人群的肠道菌群组成特点已有大量研究，人体肠道中拥有约 40 万亿微生物，其基因总数约为人类基因的 150 倍，被称为人体的“第二基因组”[20]。关于健康人群的肠道菌群组成特点已经有大量研究，其中门水平以厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门(*Actinobacteria*)占大多数，其次是变形菌门、疣微菌门(*Verrucomicrobia*)和梭杆菌门(*Fusobacteria*)[21]；属水平以粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、拟杆菌属和布劳氏菌属(*Blautia*)的丰度较高[22-23]。在小肠部位乳杆菌科(*Lactobacillaceae*)和肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)占主导地位，结肠部位则由拟杆菌科(*Bacteroidaceae*)、普雷沃菌科(*Prevotellaceae*)、理研菌科(*Rikenellaceae*)、毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)和瘤胃球菌科(*Ruminococcaceae*)等成员占据[24]。

2.2 COPD 患者的肠道菌群

肠道菌群通过向先天性免疫和适应性免疫途径发出信号来抵御病原体，肠道菌群及其代谢物分布组成的改变会影响肺的黏膜免疫系统，这可能是导致 COPD 的发病机制之一[25]。AECOPD 患者粪便样本中，丰度最高为厚壁菌门，其次是拟杆菌门、变形菌门、放线菌门和疣微菌门[26]。在科水平上，相较健康受试者，COPD 患者双歧杆菌科、真杆菌科、乳杆菌科、微球菌科(*Micrococcaceae*)、链球菌科和韦荣氏菌科增多，但个体间富集程度存在较大的差异；减少的属主要包括毛螺菌科的拟杆菌属、蔷薇菌属(*Roseburia*)和毛螺菌属[27]。从临床分期来看，I 期 COPD 患者 *Tyzzerella* 4 和戴阿利斯特杆菌属(*Dialister*)减少；II-IV 期的瘤胃菌科(*Ruminococcaceae*)NK4A214 组及蓝绿藻菌属(*Lachnoclostridium*)相对减少；III-IV 期的梭杆菌属和气球菌属(*Aerococcus*)数量较为丰富。另一项研究发现 I-II 期普雷沃菌科丰度较高，III-IV 期拟杆菌门、拟杆菌科、梭杆菌科(*Fusobacteriaceae*)和短链脂肪酸(SCFA)水平都相对较低[28]。健康人群或 COPD 患者肺部菌群和肠道菌群的比较，见表 1。

通过对 COPD 稳定期和 AECOPD 患者的粪便进行研究发现，肠道菌群组成结构与宿主炎性因子及肺功能存在相关性，霍氏真杆菌、Anaerostipes 菌、毛螺旋菌属、双歧杆菌和乳酸杆菌等 COPD 潜在益生菌，可减轻患者体内炎症指标、改善肺功能情况，而普雷沃菌属-9、Lachnoclostridium 菌、副拟杆菌、屎肠球菌和粪肠球菌含量则与患者临床指标的恶化相关[29-30]。另外，链球菌、前庭链球菌和毛螺菌科的多个菌种被确定为 COPD 与健康粪便样本之间的关键区别，其组成差异同样与肺功能下降有关[27]。因此，COPD 患者的肠道菌群、代谢组与健康个体不同，随着研究的深入有望寻找到在 COPD 发生发展中发挥关键作用的生物标志物，为合理的疾病分型提供新的依据，具有良好的临床应用价值前景。

表 1 健康人群或 COPD 患者肺部菌群和肠道菌群比较

Table 1 Comparison of lung microbiota and gut microbiota in healthy people or COPD patients

菌群部位	健康人群	COPD 患者
肺部菌群	门水平：以厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门等为主[12-13]。 属水平：以拟杆菌属、普雷沃菌属、假单胞菌属、韦荣氏菌属、链球菌属、奈瑟菌属、嗜血杆菌属和梭杆菌属等为主[12-13]。	门水平：以厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门等为主，但变形菌门丰度增加[15]。 属水平：链球菌属、罗斯氏菌属、韦荣氏球菌属、普雷沃菌属和嗜血杆菌属丰度增加[14-15]，乳酸杆菌属丰度减少[18]。随着疾病严重程度增加普雷沃菌属、韦荣氏菌属逐渐减少[18]。
肠道菌群	门水平：以厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、疣微菌门和梭杆菌门为主[21]。 属水平：以粪杆菌属、双歧杆菌属、拟杆菌属、布劳氏菌属等为主[22-23]。	门水平：以厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门和疣微菌门为主[26]。III-IV 期患者出现拟杆菌门减少[28]。 属水平：I 期患者以 *Tyzzerella* 4 和戴阿利斯特杆菌属减少；II-IV 期以蓝绿藻菌属减少；III-IV 期患者以梭杆菌属和气球菌属增加[28]。

3. 肺部与肠道菌群基于肠-肺轴的互作

肺-肠轴的动力学基础和密切关系，源于呼吸道、胃肠道黏膜上皮均从原肠内胚层分化发育而来，决定了两者黏膜结构的同源性以及生理功能的相似性；肺部、肠道通过淋巴、血液循环和黏膜免疫系统相互作用、相互制约；受到自身及双方菌群平衡的影响参与局部和全身免疫反应，实现双向调节[31-32]。目前研究发现，其具体互作机制主要有以下途径：

3.1 肺部与肠道直接通过微生物菌体相互影响

定殖于呼吸道和消化道黏膜上的微生物，以肺-肠轴相互沟通，直接对肺、肠组织产生调控作用。如败血症模型小鼠的肠道拟杆菌属通过肺-肠轴迁移至肺部群落中富集，改变肺部菌群组成特征，加重败血症的炎症程度[33]。肠道中定殖的分段丝状细菌(SFB)可以在肺部真菌感染期间调节 $CD4^{+}$T 细胞极化，提升肺部辅助 T 细胞(Th)17 的抗真菌免疫[34]。相反，肺部疾病或致病菌的肺部定殖同样会影响肠道健康。呼吸道中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)或铜绿假单胞菌定殖引发肺部感染形成败血症，破坏了肠道完整性，具体表现为肠上皮细胞凋亡增加、绒毛长度和隐窝细胞增殖减少[35]。脂多糖(LPS)急性暴露诱导的小鼠急性肺损伤会破坏肺部菌群平衡，肺部梭状芽孢杆菌(*Clostridium*)和毛螺菌科易位进入血液循环，导致肠道总细菌负荷急剧增加，干扰肠道菌群平衡[36]。

3.2 肺部、肠道菌群通过介导免疫系统相互影响

肺部和肠道菌群中多个细菌种属，能通过肺-肠轴介导免疫调节信号，对呼吸系统疾病的免疫稳态起到了重要调节作用[37]。一方面，宿主共生菌群所产生的免疫调节信号，能起到维持机体健康的重要作用。肠道共生菌群通过 Toll 样受体 4(TLR4)发出信号诱导结肠固有层 DC 分泌干扰素(IFN)-β 调节机体 IFN-I 反应[38]；其中变形菌可以选择性调节 IL-33 控制 2 型固有淋巴细胞(ILC2)向肺部定向迁移和扩增以进行宿主防御[39]，提升肺部对致病性微生物的抵抗力。另一方面，当机体因感染、治疗等因素造成肺部、肠道菌群紊乱时，机体免疫稳态也遭到破坏。研究发现，呼吸道遭受微生物感染后，肠道中 SFB 的数量减少，大肠杆菌数量增多，从而刺激肠道上皮细胞 IL-15 的表达上升，促进 Th17 细胞极化，诱导肠道免疫损伤[40]；而经过抗生素治疗后，肠道革兰氏阳性菌被消耗，出现呼吸道树突状细胞(DC)分布和活化状态受损，DC 从肺迁移至淋巴结的数量减少，容易造成整体或局部免疫缺陷[41]。有研究将 COPD III-IV 期患者的粪便悬浮液移植给生物质烟雾暴露小鼠后，出现气道重塑和黏液分泌增多等严重肺气肿改变，肺功能急速下降；而肠菌清除小鼠接受移植后，出现血浆中 IL-1β 和肿瘤坏死因子(TNF) -α 水平显著增加，肺泡灌洗液(BALF)中白细胞百分比升高，成功诱导了肺部炎症和适应性免疫反应[28]；由此为 COPD 患者肠道菌群的改变能够引发气道炎症、加速 COPD 进展提供了更有利的证据。由于肺部和肠道菌群的种群数量庞大，究竟是何种微生物所产生的免疫调节信号，发挥介导 COPD 免疫反应的作用，还需要更多的研究支持。

3.3 肠道菌群通过细菌表面分子或/和代谢产物免疫调节影响肺部

细菌表面分子如 LPS 和肽聚糖(PG)可以被免疫系统识别并诱导宿主相应的体液和细胞免疫过程。LPS 是大多数革兰氏阴性菌外膜的主要成分，其内毒素作用主要通过激活依赖 TLR4 或不依赖 TLR4 途径实现[42]。LPS 通过外周循环作用于肠-肺轴，将 LPS 注入经抗生素干预的小鼠直肠内，可恢复小鼠肺部对流感病毒产生有效免疫反应的能力[43]。缺乏宿主防御因子肽聚糖识别蛋白 4(PGLYRP4) 的小鼠表现出肠道菌群改变，影响促炎细胞因子释放和肺部免疫功能，帮助对抗肺炎链球菌感染[44]；COPD 常见致病菌 NTHi 细胞壁的关键成分脂寡糖可调节巨噬细

胞免疫活性，驱动中性粒细胞募集 IL-8 和 TNF-α[17]；这些细菌表面分子不利于 COPD 的预后。肠道菌群的代谢产物以 SCFA 为代表，SCFA 通过组蛋白去乙酰化酶抑制剂调节细胞染色体乙酰化修饰状态，或通过 SCFA-G 蛋白受体信号转导途径激活细胞，发挥生理调控作用[45]。SCFA 可以促进免疫细胞成熟，调控肠道菌群原位稳态[46]，也通过循环系统转移到远端器官，产生肠外效应[47]。此外，还有多种肠道菌群代谢产物参与机体免疫调节，如前列腺素 F2α[48]、支链羟基酸[49]、吲哚丙酸[50]、L-组氨酸和丙酸咪唑[51]等，它们对肺部的作用机制仍有待进一步研究。

同时，细菌表面分子和代谢产物通过直接作用于常驻肺免疫细胞或间接通过循环免疫细胞的免疫重编程，或两种作用方式兼有，共同调节肺部炎症反应。如 LPS 与 SCFA 丙酸盐、乙酸盐可协同介导肺免疫张力；肺中低丙酸、乙酸水平会诱导免疫启动，以支持正常促炎反应；而肠道菌群失调引起高丙酸、乙酸水平可能会重新编程肺部免疫并造成无菌或感染等异常结果[52]。在体外，LPS 能调节游离脂肪酸受体(FFAR)2 和 FFAR3 在肺泡巨噬细胞(AM)和肺泡 2 型上皮(AT2)细胞中的表达，FFAR 的表达变化可能改变肠-肺轴信使 SCFA 的反应，影响下游肺部炎症和宿主免疫防御反应[53]。

4.通过调节肺部、肠道菌群平衡干预 COPD

4.1 益生菌或粪菌移植干预 COPD

根据肠道、肺部菌群和免疫系统之间的相互作用对 COPD 的重要影响，人们已经尝试利用益生菌或粪菌移植来改变 COPD 紊乱的菌群结构，降低致病菌对肺、肠组织的损伤。研究发现，益生菌能增强自然杀伤(NK)细胞活性，促进 Th1 细胞介导免疫应答，激活小肠和肺部的免疫球蛋白(Ig)A 依赖型黏膜免疫[54]，并显著减少气道嗜酸性粒细胞数量[55]，降低气道敏感性及呼吸道感染的风险；在体外实验发现乳酸杆菌对 COPD 常见定殖致病菌，如卡他莫拉菌具有明显抑制作用[56]。COPD 患者常规治疗基础上联合口服益生菌，可纠正肠道菌群失调情况，对肺功能和血清炎性指标(C-反应蛋白, TNF-α)改善明显[57]；相对单一成分的益生菌制剂，复合型益生菌制剂如双歧杆菌四联活菌片能显著改善 COPD 合并呼吸衰竭患者的呼吸症状和营养水平，提高肠道益生菌数量，为疾病转归提供了良好的物质基础[58]。口服鼠李糖乳杆菌能减少炎症细胞浸润和促炎因子、趋化因子的产生，降低了 COPD 气道和肺实质的炎症反应；其作用机制是由于核转录因子-κB(NF-κB)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)下调，刺激 IL-10 和 TGF-β 的分泌以抑制促炎因子，保护气道上皮屏障的完整性[59]。而粪菌移植能够解决 COPD 小鼠 BALF 和血清中 IL-1β、TNF-α、IL-8 等细胞因子升高所引发的炎症反应，减轻肺实质破坏和肺泡扩大程度[60]。无论是益生菌或粪菌移植都属于活菌制剂，特别是粪菌移植存在菌种不可控的风险，可能导致异常免疫反应的发生。因此，在临床实践中，应把控活菌制剂的安全和质量风险，在提高疗效的同时尽可能减少不良反应事件的发生。

4.2 高膳食纤维饮食调节肺肠菌群干预 COPD

肠道菌群的代谢物是宿主-微生物串扰的关键因素，对肠道健康或疾病起到决定性作用，同时会影响外周组织(如肺)的免疫环境[61]，肠道细菌发酵膳食纤维的代谢产物是维持免疫和组织稳态的重要信号分子，增加膳食纤维的摄入可以改变肺部和肠道菌群中厚壁菌门、拟杆菌门的比例，提升肠内和血清中 SCFA 水平，促进调节性 T (Treg)细胞生成，并通过转录调节抑制 DC 功能，减少气道炎症的发展[62]。COPD 模型小鼠在饲喂高膳食纤维饮食后，改变了肠道菌群组成结构，其中 SCFA 主要生产者拟杆菌门的丰度提升明显，粪便中 SCFA 乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐显着富集；并通过亚油酸途径在内的抗炎机制阻止 COPD 的发展，减轻炎症反应及肺泡破坏程度[63]；此外，在一项前瞻性队列研究中指出高膳食纤维摄入量可能会降低当前和既往吸烟者 COPD 的患病风险[64]。高纤维饮食对 COPD 进展的保护作用可能受到微生物群、内源性代谢产物和免疫系统的直接相互作用的影响；今后开发高膳食纤维制剂以调节肺肠菌群和代谢物的组成，从而抑制局部和全身炎症来减轻 COPD 的发展，或可成为改善 COPD 患者预后重要手段。

4.3 中药调节肺肠菌群及免疫系统干预 COPD

“肺与大肠相表里”是中医脏腑关系的重要论述，《黄帝内经》中详细阐述了肺和大肠生理病理协同相关的密切联系，指导中医治疗肺病的临床实践思路。COPD 归属于中医“肺胀”、“喘证”的范畴，肺气不利将阻滞大肠气机升降，故治肺的同时兼顾治肠以提升疗效。如中成药健脾化痰通腑颗粒可恢复 AECOPD 患者肠道菌群组成与对照组相似，显著减轻炎症反应，可能与中药诱导肠道菌群变化有关[65]。宣白承气汤在临床上能有效治疗 COPD 以痰热内聚、便秘为特征的肺热腑实证，通过干预后能逆转与 COPD 发生发展相关的 65 种各级肺、肠细菌水平，其中包括大肠埃希氏菌、志贺氏菌等；以及 30 种差异代谢产物主要涉及亚油酸代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢、花生四烯酸代谢等[66]；通过积累戈登杆菌和阿克曼氏菌等益生菌，抑制致病性链球菌的生长，改善 COPD 小鼠的肠道菌群稳态，同时纠正 Th17/Treg 失衡、降低 TNF-α、IL-1β 和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达以抑制炎症细胞浸润来减轻肺部炎症[67]。然而，目前对中药干预菌群平衡的研究主要是观察性设计的横断面比较，未来可以开展

中药干预肺-肠轴局部微生物结构和介导免疫细胞功能变化的深入研究，为符合中医治则治法的创新药物开发提供帮助。

5.总结与展望

随着微生物基因组学和代谢组学的进一步发展，肺-肠轴的潜在机制在许多临床现象和实验数据中逐渐被揭示，人们越来越意识到肺部、肠道菌群及其代谢产物对机体健康的重要作用。尽管本文阐述了肺部、肠道菌群及其相互作用与肺部疾病发生发展密切相关，肺部、肠道菌群可通过肺-肠轴直接或间接参与 COPD 患者的肺部免疫和炎症反应。但当前肺肠菌群及其互作与 COPD 发生发展相关性的研究仍处于初级阶段，大多数研究内容属于观察性设计的横断面比较，在缺少纵向或介入性研究设计的情况下，对于识别微生物组与 COPD 临床特征之间的相关性方面存在缺陷，很难确定肺肠菌群及其互作与 COPD 发生发展之间的因果关系。未来，伴随着细菌示踪技术、高通量测序技术、宏基因组学及代谢组学等分析技术的进步，结合传统分子生物学及细胞实验等手段，科研人员将设计更为完备的实验方案进行体内及体外验证，详细阐明 COPD 患者肺部菌群、肠道菌群的组成及其相互作用，寻找到关键致病菌群(种)和差异代谢产物，完善肺肠菌群及其互作诱发 COPD 发生发展机制的研究，该领域可能会为 COPD 的诊断、预防和治疗带来革命性进展。

作者贡献：沈俊希负责文章的构思与设计，文献/资料收集、整理，撰写论文；朱星负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责；陈云志提出研究思路，负责进行文章的审核与修订；李文进行文章的修订。

本文无利益冲突。

本文文献检索策略：

以 COPD、Lung□gut axis、Lung microbiota、Gut microbiota、Metabolites 为英文关键词，检索 PubMed、SCI-hub、The Cochrane Library；以慢性阻塞性肺疾病、肺部菌群、肠道菌群为中文关键词，检索中国知网、万方数据知识服务平台和维普网。检索时间为建库至 2022 年 5 月。纳入标准：与本研究主题有关的指南/共识、综述、Meta 分析/系统评价、随机对照试验、临床试验研究和图书；排除标准：数据信息少、重复发表或无法获得全文的文献，质量差的文献。

参考文献

[1] Adeloye D, Agarwal D, Barnes P J, et al. Research priorities to address the global burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the next decade[J]. J Glob Health, 2021,11:15003. DOI: 10.7189/jogh.11.15003. PMID: 34737870.
[2] GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Respir Med, 2020,8(6):585-596. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.
[3] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018,391(10131):1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
[4] Liu W, Wang W, Liu J, et al. Trend of Mortality and Years of Life Lost Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China and Its Provinces, 2005-2020[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021,16:2973-2981. DOI: 10.2147/COPD.S330792.
[5] Wu Y, Song P, Lin S, et al. Global Burden of Respiratory Diseases Attributable to Ambient Particulate Matter Pollution: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Front Public Health, 2021,9:740800. DOI: 10.3389/fpubh.2021.740800.
[6] Mkorombindo T, Tran-Nguyen T K, Yuan K, et al. HLA-C and KIR permutations influence chronic obstructive pulmonary disease risk[J]. JCI Insight, 2021, 6(19):e150187. DOI: 10.1172/jci.insight.150187.
[7] Espírito Santo C, Caseiro C, Martins M J, et al. Gut Microbiota, in the Halfway between Nutrition and Lung Function[J]. Nutrients, 2021,13(5):1716. DOI: 10.3390/nu13051716.
[8] Charlson E S, Bittinger K, Haas A R, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011,184(8):957-963. DOI: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
[9] Budden K F, Gellatly S L, Wood D L, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. Nat Rev Microbiol, 2017,15(1):55-63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142.
[10] Venkataraman A, Bassis C M, Beck J M, et al. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome[J]. mBio, 2015,6(1):e02284-14. DOI: 10.1128/mBio.02284-14.
[11] Bassis C M, Erb-Downward J R, Dickson R P, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals[J]. mBio, 2015 Mar 3;6(2):e00037. DOI: 10.1128/mBio.00037-15.
[12] Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways[J]. PLoS One, 2010,5(1):e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578.
[13] Beck J M, Young V B, Huffnagle G B. The microbiome of the lung[J]. Transl Res, 2012,160(4):258-66. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.02.005.
[14] Nielsen R, Xue Y, Jonassen I, et al. Repeated bronchoscopy in health and obstructive lung disease: is the airway microbiome stable[J]? BMC Pulm Med, 2021,21(1):342. DOI: 10.1186/s12890-021-01687-0.
[15] Knudsen K S, Lehmann S, Nielsen R, et al. The lower airways microbiome and antimicrobial peptides in idiopathic pulmonary fibrosis differ from chronic obstructive pulmonary disease[J]. PLoS One, 2022,17(1):e0262082. DOI: 10.1371/journal.pone.0262082.
[16] Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations[J]. Eur Respir J, 2016,47(4):1082-92. DOI: 10.1183/13993003.01406-2015.
[17] Leung J M, Tiew P Y, Mac Aogáin M, et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD[J]. Respirology, 2017,22(4):634-650. DOI: 10.1111/resp.13032.
[18] Mayhew D, Devos N, Lambert C, et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations[J]. Thorax, 2018,73(5):422-430. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210408.
[19] Pragman A A, Knutson K A, Gould TJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease upper airway microbiota alpha diversity is associated with exacerbation phenotype: a case-control observational study[J]. Respir Res, 2019,20(1):114. DOI: 10.1186/s12931-019-1080-4.
[20] Zhu W, Wu Y, Liu H, et al. Gut-Lung Axis: Microbial Crosstalk in Pediatric Respiratory Tract Infections[J]. Front Immunol, 2021,12:741233. DOI: 10.3389/fimmu.2021.741233.
[21] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome[J]. Nature, 2011,473(7346):174-80. DOI: 10.1038/nature09944.
[22] El Mouzan M, Al-Hussaini A A, Al Sarkhy A, et al. Intestinal microbiota profile in healthy Saudi children: The bacterial domain[J]. Saudi J Gastroenterol, 2022,18. DOI: 10.4103/sjg.sjg_585_21.
[23] Abdullah B, Daud S, Aazmi M S, et al. Gut microbiota in pregnant Malaysian women: a comparison between trimesters, body mass index and gestational diabetes status[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022,22(1):152. DOI: 10.1186/s12884-022-04472-x.
[24] Tang Q, Jin G, Wang G, et al. Current Sampling Methods for Gut Microbiota: A Call for More Precise Devices[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020,10:151. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00151.
[25] Ananya F N, Ahammed M R, Fahem M M, et al. Association of Intestinal Microbial Dysbiosis With Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Cureus, 2021,13(11):e19343. DOI: 10.7759/cureus.19343.
[26] Sun Z, Zhu Q L, Shen Y, et al. Dynamic changes of gut and lung microorganisms during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020,36(2):107-113. DOI: 10.1002/kjm2.12147.

[27] Bowerman K L, Rehman S F, Vaughan A, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nat Commun, 2020,11(1):5886. DOI: 10.1038/s41467-020-19701-0.
[28] Li N, Dai Z, Wang Z, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Res, 2021,22(1):274.
[29] 邓素敏, 朱涛峰, 陈如华, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肠道菌群状态与炎性指标及肺功能的相关性分析[J]. 中国全科医学, 2020,23(17):2137-2141.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.644. DENG S M,ZHU T F,CHEN R H,et al.Correlation between intestinal flora status and inflammatory indexes and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease at stable phase[J].Chinese General Practice,2020,23(17):2137-2141.
[30] 吴永红, 陈军, 罗洲. 慢性阻塞性肺疾病肠道微生态与炎症因子及临床指标的相关性[J]. 实用医学杂志, 2020,36(05):634-638+644.DOI: 10.3969/j.issn.1006□5725.2020.05.018. WU Y H， CHEN J， LUO Z. Correlation of intestinal micro□ecology with inflammatoryfactors and clinical indicators inchronic obstructive pulmonary disease[J].The Journal of Practical Medicine, 2020,36(05):634-638+644.DOI: 10.3969/j.issn.1006□5725.2020.05.018.
[31] Espírito Santo C, Caseiro C, Martins M J, et al. Gut Microbiota, in the Halfway between Nutrition and Lung Function[J]. Nutrients, 2021,13(5):1716. DOI: 10.3390/nu13051716.
[32] Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, et al. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer[J]. J Oncol, 2017,2017:5035371. DOI: 10.1155/2017/5035371.
[33] Dickson R P, Singer B H, Newstead M W, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Microbiol, 2016,1(10):16113. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113.
[34] McAleer J P, Nguyen N L, Chen K, et al. Pulmonary Th17 Antifungal Immunity Is Regulated by the Gut Microbiome[J]. J Immunol, 2016,197(1):97-107.DOI: 10.4049/jimmunol.1502566.
[35] Perrone E E, Jung E, Breed E, et al. Mechanisms of methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia-induced intestinal epithelial apoptosis[J]. Shock, 2012,38(1):68-75. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318259abdb.
[36] Sze M A, Tsuruta M, Yang S W, et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs[J]. PLoS One, 2014,9(10):e111228. DOI: 10.1371/journal.pone.0111228.
[37] 肖锶瑶, 张纾难. 肠道菌群和呼吸系统疾病相关性的研究进展[J].中国全科医学,2021,24(09):1165-1172.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.003. XIAO S Y,ZHANG S N.Recent advances in the relationship between intestinal flora and respiratory diseases[J].Chinese General Practice,2021,24(9):1165-1172.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.003.
[38] Stefan K L, Kim M V, Iwasaki A, et al. Commensal Microbiota Modulation of Natural Resistance to Virus Infection[J]. Cell, 2020,183(5):1312-1324.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.047.
[39] Pu Q, Lin P, Gao P, et al. Gut Microbiota Regulate Gut-Lung Axis Inflammatory Responses by Mediating ILC2 Compartmental Migration[J]. J Immunol, 2021,207(1):257-267. DOI: 10.4049/jimmunol.2001304.
[40] Wang J, Li F, Wei H, et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation[J]. J Exp Med, 2014,211(12):2397-410. DOI: 10.1084/jem.20140625.
[41] Ichinohe T, Pang I K, Kumamoto Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011,108(13):5354-5359. DOI: 10.1073/pnas.1019378108.
[42] Page M J, Kell D B, Pretorius E. The Role of Lipopolysaccharide-Induced Cell Signalling in Chronic Inflammation[J]. Chronic Stress (Thousand Oaks). 2022,6:24705470221076390. DOI: 10.1177/24705470221076390.
[43] Liu Y, Kuang D, Li D, et al. Roles of the gut microbiota in severe SARS-CoV-2 infection[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2022,63:98-107. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.01.007.
[44] Dabrowski A N, Shrivastav A, Conrad C, et al. Peptidoglycan Recognition Protein 4 Limits Bacterial Clearance and Inflammation in Lungs by Control of the Gut Microbiota[J]. Front Immunol, 2019,10:2106. DOI: 10.3389/fimmu.2019.
[45] Zhu W, Wu Y, Liu H, et al. Gut-Lung Axis: Microbial Crosstalk in Pediatric Respiratory Tract Infections[J]. Front Immunol, 2021,12:741233. DOI: 10.3389/fimmu.2021.741233.
[46] Blanco-Pérez F, Steigerwald H, Schülke S, et al. The Dietary Fiber Pectin: Health Benefits and Potential for the Treatment of Allergies by Modulation of Gut Microbiota[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2021,21(10):43. DOI: 10.1007/s11882-021-01020-z.
[47] Antunes K H, Stein R T, Franceschina C, et al. Short-chain fatty acid acetate triggers antiviral response mediated by RIG-I in cells from infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. EBioMedicine, 2022,77:103891. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103891.
[48] Chen Z Y, Xiao H W, Dong J L, et al. Gut Microbiota-Derived PGF2α Fights against Radiation-Induced Lung Toxicity through the MAPK/NF-κB Pathway[J]. Antioxidants (Basel), 2021,11(1):65. DOI: 10.3390/antiox11010065.
[49] Daniel N, Nachbar R T, Tran T T T, et al. Gut microbiota and fermentation-derived branched chain hydroxy acids mediate health benefits of yogurt consumption in obese mice[J]. Nat Commun, 2022,13(1):1343. DOI: 10.1038/s41467-022-29005-0.
[50] Negatu D A, Gengenbacher M, Dartois V, et al. Indole Propionic Acid, an Unusual Antibiotic Produced by the Gut Microbiota, With Anti-inflammatory and Antioxidant Properties[J]. Front Microbiol, 2020,11:575586.
[51] Chen Z, Wang B, Dong J, et al. Gut Microbiota-Derived l-Histidine/Imidazole Propionate Axis Fights against the Radiation-Induced Cardiopulmonary Injury[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(21):11436. DOI: 10.3390/ijms222111436.
[52] Tian X, Hellman J, Horswill A R, et al. Elevated Gut Microbiome-Derived Propionate Levels Are Associated With Reduced Sterile Lung Inflammation and Bacterial Immunity in Mice[J]. Front Microbiol, 2019,10:159. DOI:

10.3389/fmicb.2019.00159.
[53] Liu Q, Tian X, Maruyama D, et al. Lung immune tone via gut-lung axis: gut-derived LPS and short-chain fatty acids' immunometabolic regulation of lung IL-1β, FFAR2, and FFAR3 expression[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021,321(1):L65-L78. DOI: 10.1152/ajplung.00421.2020.
[54] Kageyama Y, Nishizaki Y, Aida K, et al. *Lactobacillus plantarum* induces innate cytokine responses that potentially provide a protective benefit against COVID-19: A single-arm, double-blind, prospective trial combined with an *in vitro* cytokine response assay[J]. Exp Ther Med, 2022,23(1):20. DOI: 10.3892/etm.2021.10942.
[55] Jamalkandi S A, Ahmadi A, Ahrari I, et al. Oral and nasal probiotic administration for the prevention and alleviation of allergic diseases, asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nutr Res Rev, 2021,34(1):1-16. DOI: 10.1017/S0954422420000116.
[56] Van den Broek M F L, De Boeck I, Claes I J J, et al. Multifactorial inhibition of lactobacilli against the respiratory tract pathogen Moraxella catarrhalis[J]. Benef Microbes, 2018,9(3):429-439. DOI: 10.3920/BM2017.0101. DOI: 10.3920/BM2017.0101.
[57] 张梦洁, 唐继红. 口服益生菌对慢性阻塞性肺病患者肠道菌群和肺功能及预后的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021,33(07):803-805+809.DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202107011.ZHANG M J,TANG J H.Effect of probiotics therapy on intestinal flora, lung function and prognosis of COPD patients[J]. Chin J Microecol, 2021,33(07):803-805+809.DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202107011.
[58] 胡银霞, 范忠杰, 张丽. 双歧杆菌四联活菌片联合肠内营养对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者的临床疗效[J]. 中国微生态学杂志, 2021,33(01):58-61.DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202101010.HU Y X,FAN Z J,ZHANG L.Clinical effect of *Bifidobacterium* Tetralogy Tablets combined with enteral nutrition on COPD patients with respiratory failure[J].Chin J Microecol, 2021,33(01):58-61.DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202101010.
[59] Carvalho J L, Miranda M, Fialho A K, et al. Oral feeding with probiotic Lactobacillus rhamnosus attenuates cigarette smoke-induced COPD in C57Bl/6 mice: Relevance to inflammatory markers in human bronchial epithelial cells[J]. PLoS One, 2020,15(4):e0225560. DOI: 10.1371/journal.pone.0225560.
[60] Jang Y O, Lee S H, Choi J J, et al. Fecal microbial transplantation and a high fiber diet attenuates emphysema development by suppressing inflammation and apoptosis[J]. Exp Mol Med, 2020,52(7):1128-1139. DOI: 10.1038/s12276-020-0469-y.
[61] Trompette A, Gollwitzer E S, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. Nat Med, 2014,20(2):159-66. DOI: 10.1038/nm.3444.
[62] Blanco-Pérez F, Steigerwald H, Schülke S, et al. The Dietary Fiber Pectin: Health Benefits and Potential for the Treatment of Allergies by Modulation of Gut Microbiota[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2021,21(10):43. DOI: 10.1007/s11882-021-01020-z.
[63] Jang Y O, Kim O H, Kim S J, et al. High-fiber diets attenuate emphysema development via modulation of gut microbiota and metabolism[J]. Sci Rep, 2021,11(1):7008. DOI: 10.1038/s41598-021-86404-x.
[64] Szmidt M K, Kaluza J, Harris H R, et al. Long-term dietary fiber intake and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study of women[J]. Eur J Nutr, 2020,59(5):1869-1879. DOI: 10.1007/s00394-019-02038-w.
[65] Yong W, Zhang L, Chen Y, et al. Jianpi Huatan Tongfu granule alleviates inflammation and improves intestinal flora in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Int Med Res, 2020,48(4):300060520909235. DOI: 10.1177/0300060520909235.
[66] Jiao J, Tang Q, Wang T J, et al. The therapeutic effect of Xuanbai Chengqi Decoction on chronic obstructive pulmonary disease with excessive heat in the lung and fu-organs based on gut and lung microbiota as well as metabolic profiles[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2022,1198:123250. DOI: 10.1016/j.jchromb.2022.123250.
[67] Wang Y, Li N, Li Q, et al. Xuanbai Chengqi Decoction Ameliorates Pulmonary Inflammation via Reshaping Gut Microbiota and Rectifying Th17/Treg Imbalance in a Murine Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021,16:3317-3335. DOI: 10.2147/COPD.S337181.